

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNEE 1971

106

PRATIQUE DE LA CORTICOTHERAPIE INJECTABLE
ASSOCIEE A LA CHIMIOOTHERAPIE DANS LES CANCERS SOLIDES

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
présentée et soutenue publiquement en Septembre 1971

P A R

B A I L A Y Jean-Paul
né le 5 Juin 1941 à Melun

Examineur de thèse : M. FOURNIER, Professeur, Président

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FOURNIER qui nous a fait
l'honneur de présider cette thèse.



S O M M A I R E

-:-:-:-:-

- I - INTRODUCTION
- II - GENERALITES SUR LES CORTICOIDES
 - A/ Historique
 - B/ Place du Solu-Médrol
- III - CE QUE DIT LA LITTERATURE SUR L'ASSOCIATION CORTICOIDE
CHIMIOOTHERAPIE
- IV - CONDUITE DU TRAITEMENT
- V - OBSERVATIONS
- VI - RESULTATS ET COMMENTAIRES
- VII - CONCLUSIONS

"la corticothérapie est, avec l'antibiothérapie, le plus important progrès thérapeutique réalisé à notre époque".

Assises Nationales de Médecine
PARIS 1960

Les corticoïdes occupent actuellement une place importante en thérapeutique. Depuis 1935, date de l'isolement de la cortisone par Kendall de nombreux dérivés oraux ou injectables ont été synthétisés. La corticothérapie associée à la chimiothérapie dans les cancers solides a déjà fait l'objet de plusieurs publications durant ces dix dernières années.

Notre travail n'a donc pas pour ambition d'ouvrir des "voies thérapeutiques nouvelles" en matière de traitement des cancers, mais beaucoup plus simplement de faire le point sur l'intérêt de cette association, à la lumière de notre propre expérience.

Parmi "l'arsenal" des corticoïdes de synthèse mis récemment à la disposition des cliniciens, nous avons choisi d'utiliser le 6 méthyl-prednisolone-hémisuccinate de sodium (Solu-Médrol) (1) qui, sur la foi de travaux antérieurs, nous a semblé le mieux remplir les conditions que l'on attendait de lui, compte tenu du type de malade auquel nous nous adressions et des posologies utilisées.

Dans un premier temps, nous présenterons ce corticoïde en le situant parmi les différents produits de synthèse dont nous disposons actuellement. Puis nous exposerons nos observations personnelles, recueillies dans un service de médecine générale de la région parisienne. Enfin, nous conclurons, sur les résultats obtenus, aux avantages et inconvénients du produit et de son association, sur ses indications et contre-indications.

(1) Nous utiliserons désormais le nom de spécialité.

A/ - HISTORIQUE

Avec l'isolement de la cortisone composée des extraits cortico-surrénaux par Kendall et COLL. en 1935, s'ouvre l'ère des corticoïdes.

Le chemin est long, qui conduit de ces premiers travaux, aux nombreux dérivés de synthèse dont disposent actuellement les cliniciens.

- 1937 - STEIGER & REICHSTEIN synthétisent la désoxy-corticostérone
- 1944 - LEWIS réalise la synthèse de la cortisone
- 1948-49 - On assiste aux premières tentatives d'utilisation thérapeutique des corticoïdes ;
- 1948 - Première injection de 100 mg de cortisone à un malade atteint de P.C.E. : les résultats sont excellents (KENDALL)
- 1949 - Les premiers essais d'application en pathologie sanguine humaine sont favorables (PEARSON-ELIEL & COLL)

Mais rapidement, l'euphorie des premières victoires cède la place à la déception : le revers de la médaille, les effets secondaires des corticoïdes, effets néfastes, vont en limiter immédiatement l'utilisation (syndrome cushingoïde, troubles du métabolisme ...). Le problème se pose pour les chimistes de synthétiser des produits doués d'un meilleur coefficient thérapeutique, c'est-à-dire aux effets thérapeutiques accrus et aux effets secondaires minimum.

- 1951 - Apparition des premiers corticoïdes de synthèse. Tous les corticoïdes de synthèse dérivent du noyau PREGNANE ou CYCLOPENTENOPHENANTRENE comportant une fonction cétone en C 3 (effet cortico-surrénal).
 - une double liaison en (4-5)
- 1952 - Synthèse de l'hydrocortisone
 - Le OH en C 11 augmente l'activité locale du produit

- 1954 - HERZOG & NOBILI réalisent la synthèse de la PREDNISONE ou DELTA-CORTISONE et celle de la PREDNISOLONE ou DELTA-HYDROCORTISONE par l'adjonction d'une double liaison en (1-2)

Résultats : Augmentation du pouvoir anti-inflammatoire (4 à 5 fois et diminution de l'action minéralo-trope).

- 1955-1957 - Par halogénisation on obtient de nouveaux dérivés de synthèse :

Fluoration en C 6 = paramétasone

Fluoration en C 9 = triamcinolone (BERNSTEIN - ALLEN)

C'est également à cette époque (1956) qu'à été synthétisé le 6 méthyl-prednisolone (Médrol) dérivé non halogéné cette fois.

CH 3 en C 6

OH en C 11

L'activité anti-inflammatoire du produit est supérieure à celle de la prednisolone.

Le méthyl en C 6 a permis de réduire considérablement les effets minéralotropes et pour certain d'améliorer nettement la tolérance digestive.

Par association de méthylation et Fluoration

	méthyl en C 16 en position a	DEXAMETASONE
Fluor en C 9	méthyl en C 16 en position b	BETAMETASONE

La présence d'un CH 3 ou d'un OH en C 16 permet de diminuer très nettement la rétention hydro-saline des dérivés halogénés.

On peut résumer les rapports entre la structure chimique et l'activité de la façon suivante :

1) L'ACTIVITE MINERALO-CORTICOIDE EST DIMINUEE PAR :

- une double liaison entre les atomes 1 et 2 de la cortisone (prednisone et prednisolone) ;
- un groupe OH en position 16 (triamcinolone)
- un groupe CH 3 en position 6 (méthyl-prednisolone) ou 16 (dexaméthasone) ou (bétaméthasone)
- un groupe méthylone en 16

2) L'ACTIVITE MINERALO-CORTICOIDE EST AUGMENTEE PAR :

- la présence d'un halogène (fluor) en 9
- la présence d'un groupe méthyl en 2

3) L'ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE EST AUGMENTEE PAR :

- une double liaison entre les atomes 1 et 2 de la cortisone (prednisolone-prednisone)
- un groupe méthyl en position 6 (méthyl prednisolone) ou 16 de la prednisolone ou de la prednisone (dexapara et bétaméthasone)
- un groupe hydroxyle en 16 (triamcortisone)
- un halogène en 6 ou 9 de la prednisolone (dexa, bêta et paraméthasone) ;

Ainsi apparaissent les conséquences directes des modifications structurales vis-à-vis des effets anti-inflammatoires et "minéralo-corticoïdes" des glycocorticoïdes.

Après ce bref aperçu historique, si l'on peut dire que le corticoïde de synthèse parfait n'a pas encore été trouvé, on constate que le jeu des transformations moléculaires a permis d'obtenir des améliorations permettant d'élargir le cadre des indications de la corticothérapie.

B/ - PLACE DU SOLU-MEDROL

C'est un dérivé soluble non halogéné de la 6 méthyl prednisolone, le 6 méthyl-prednisolone hémisuccinate de Sodium dont la formule brute correspond à :

C 26 H 33 O8 Na

Et la formule développée à :

Méthyl-6 delta-I hydrocortisone hémisuccinate de sodium	54,60 g
(correspondant à 41 g de méthyl-6 delta-I hydrocortisone)	
Phosphate monosodique exprimé en produit anhydre ..	1,65 g
Phosphate disodique exprimé en produit anhydre ...	17,98 g
Lactose q.s.p.	100,00 g

1) PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Rapport entre la structure chimique et les propriétés biologiques.

De façon générale, la structure particulière du produit lui confère :

- une solubilité parfaite dans les milieux biologiques;
- une activité hormonale réduite par rapport à la cortisone ;
- une activité anti-inflammatoire accrue

Solubilité parfaite grâce à sa présentation sous forme d'hémisuccinate de sodium (chaîne latérale en C 17)

Activité hormonale réduite par disparition de la fonction alcool primaire de la chaîne latérale en C 17 et hydrogénation de la fonction cétone en C 11

Activité anti-inflammatoire accrue par disparition de la fonction cétone en C 11, désydrogénation en C 1 et C 2 faisant apparaître une double liaison entre ces deux carbones et fixation d'un méthyl en C 6.

Expérimentalement BOLAND a constaté une plus value d'activité qui peut être chiffrée à 12 fois celle de l'hydrocortisone.

a) Aspect

Poudre blanche, inodore, hygroscopique

b) Solubilité

Très soluble dans l'eau et l'alcool, peu soluble dans le cyclohexane et l'acétone, insoluble dans le benzène et le chloroforme.

c) Pouvoir rotatoire

Déterminé avec une solution dans l'alcool à 95° contenant 100 mg du produit pour 10 ml. Il est compris entre + 96° et + 104°.

d) PH

Compris entre 7,4 et 7,9

e) Dosage

Dans une fiole on place 1 gramme du produit que l'on dissout à l'aide de 75 ml d'acide acétique glacial. On titre à l'aide d'une solution 0,1 N d'acide perchlorique dans l'acide d'un couple d'électrode verre-calomel : 1 ml de solution 0,1 N d'acide perchlorique correspondant à 49,65 ml d'hémisuccinate.

f) Identification

On dissout 100 mg de produit dans 5 ml d'eau. On ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique dilué. Il se forme un précipité blanc.

On dissout environ 3 mg de produit dans 2 ml d'acide sulfurique.

On abandonne pendant 5 mn. Il se développe une couleur rouge intense.

2) PROPRIETES BIOLOGIQUES

A - Activité hormonale

L'injection intraveineuse du Solu-Médrol entraîne :

- une augmentation importante des 11 oxystéroïdes urinaires,
- une augmentation des 17 cétostéroïdes presque immédiate,
- un hypercatabolisme protidique faible,
- un métabolisme glucidique intensifié par surcharge glycogénique du foie (12 fois supérieure à celle de l'hydrocortisone)

- une déperdition calcique par excrétion fécale,
- une déperdition phosphorée par excrétion rénale et fécale,
- une réduction de 60 à 90 % du taux d'eosinophiles circulants (intraveineuse de 5 mg de Solu-Médrol)

B - Action sur les métabolismes

- 1°- Métabolisme glucidique
Intensifié considérablement
- 2°- Métabolisme protidique
Hypercatabolisme
- 3°- Métabolisme lipidique
Action pratiquement inexistante
- 4°- Métabolisme hydro-électrolytique
 - pas de rétention d'eau
 - pas de rétention de sodium
 - l'excrétion du potassium n'est pas modifiée
 - déperdition phosphorée par excrétion rénale et fécale rapidement compensée à l'arrêt du traitement
 - déperdition calcique proportionnelle à l'action anti-inflammatoire
 - pas de modification du magnésium.

C - Action anti-inflammatoire

Nous insisterons plus particulièrement sur ce chapitre car il concerne l'action la plus importante des glucocorticoïdes encore appelés "stéroïdes anti-inflammatoires". Dans le cadre de l'étude de cette activité, de nombreuses méthodes ont été utilisées. Nous nous limiterons à l'expérimentation chez le rat.

a) Action sur l'oédème plantaire

Après injection sous-aponévrotique de Dextran à 6 % ou de formol à 3 %, la détermination de l'inflammation a été faite suivant la technique de CHEVILLARD (pléthysmographie) le volume de la patte est mesurée avant l'injection et 1 h 30, 3 h, 24 h après l'injection de Dextran ou de formol.

Des lots de 10 ou 20 rats ont été utilisés, chaque série comprenant :

- un lot témoin qui ne recevait aucune injection,
- un lot qui recevait du Solu-Médrol, deux fois 50 mg par kg
- deux lots qui recevaient du Solu-Médrol, deux ou trois fois 10 mg par kg.

	Dose mg/kg I.P.	Nbre de rats	Volume avant en ml	% d'augmentation du volume de la patte après :		
				1h30	3 h	24 h
Témoins		20	1,09	31,1	34,2	55,6
6 M-P Hémisuccinate de Na	10x3	10	1,04	27,4	32,9	50,6
6 M-P hémisuccinate de Na	50x3	10	1,05	27,4	21	50,6
6 M prednisolone	50x3	10	1,18	17,4	15,9	49

b) Action sur le granulome inflammatoire

Le granulome est obtenu par injection sous-cutanée d'essence de thérébentine (1/10 de ml d'huile de croton ou de silice) qui déterminent une réaction locale évoluant en 3 phases (ROMANI) :

- phase aiguë suivie d'une réaction conjonctive vasculaire et cellulaire
- phase d'adaptation : organisation du processus inflammatoire
- phase de cicatrisation ou de nécrose locale par épuisement du processus inflammatoire en quelque sorte.

Selon la technique de SEELYE : on utilise des rats de 150 à 160 mg auxquels on injecte par voie sous-cutané au niveau de la dernière vertèbre dorsale et de la 1ère vertèbre lombaire, 20 ml d'air et sans enlever l'aiguille, 0,5 ml d'une solution d'huile de croton à 25 % dans de l'huile d'olive.

Les rats sont répartis en 3 lots de 10 animaux :

Lot témoin : pas de traitement

Lot n° 1 : 1 mg par kg de Solu-Médrol

Lot n° 2 : 1 mg par kg en I.P. de Solu-Médrol

Le dixième jour, les animaux sont saignés et on prélève la poche granulo-mateuse que l'on pèse vide. L'action anti-inflammatoire et anti-fibroblastique se manifeste sur les 3 phases évolutives essentielles du granulome.

L o t s	Nbre de rats	Poids de la poche vide
Témoin	10	2,057
6 M-P hémisuccinate de sodium	10	1,600
6 M Prednisolone	10	1,510

D - Action anti-allergique

Les recherches faites jusqu'à ce jour n'ont pas permis d'éclairer le mécanisme de l'action des glucocorticoïdes.

E - Action anti-choc

En dehors de l'action INOTROPE + progressive et durable des corticoïdes, elle est difficile à interpréter.

F - Autres actions

1°- Inhibitrice sur l'hypophyse :

- Réduction de 60 à 90 % du taux des éosinophiles dans le sang après injection I.V. de 5 mg de Solu-Médrol (4 fois plus puissante que l'hydrocortisone)
- augmentation des 17 céto et 11 oxy-stéroïdes urinaires par 24 h
- faible pouvoir de freination hypophysaire et bonne réactivité du cortex après arrêt du traitement (DESEZE, VAGUE, BERTRAND).

2°- Sur les infections :

Les tests permettent de penser que le Solu-Médrol ne favorise pas l'éclosion des infections.

3°- Sur le S.N.S. :

Aucune action convulsivante ni dépressive ne potentialise pas l'effet des barbituriques. Action stimulante avec élévation de l'humeur.

4°- Sur le sang :

Aucune modification ni qualitative, ni quantitative en dehors du taux des éosinophiles.

5°- Sur le tube digestif :

Bonne tolérance digestive (CHARPIN, CAYLA; COSTE, PARAF.)

- JAMBON a expérimenté sur des lots de 50 rats, gavés avec corticoïde-aspirine.
- Les lots gavés avec Médrol-Aspirine n'ont pas présenté d'ulcères.
- Les lots gavés avec prednisone, triamcinolone, dexamétasone, bétamétasone, ont présenté 10 à 15 % d'ulcères vrais.

3) METABOLISME

a) Demi-vie biologique

Nettement supérieure à celle des autres corticoïdes (travaux de BILKA-MELBY)

PRODUITS	DOSES	DEMI-VIE EN MN
SOLU-MEDROL	25mg en IV	91
MELTA-HYDROCORTISONE	"	69
HYDROCORTISONE	"	57

b) Toxicité

Les doses léthales 50 (DL 50) déterminées chez la souris après injection IV :

DL 50 24 h = 470 mg/kg

DL 50 48 h = 373 mg/kg

c) Métabolisme

- (forme libre (la plus importante)
- Transport (forme combinée à une glycoprotéïne ou aux albumines plasmatiques
- Transformation : dans l'organisme elles se font toujours au détriment de l'activité du produit.
(saturation des doubles liaisons, oxydation, conjugaison ...)
Elles s'opèrent au niveau du foie.
- L'élimination : est essentiellement urinaire (sulfo et glycuco-conjugaison).

4) PRESENTATION

Le 6 méthyl-prednisolone hémisuccinate de sodium (Solu-Médrol) se présente sous 2 dosages :

- flacon contenant 53 mg de produit, équivalent à 40 mg de méthyl prednisolone et une ampoule de 2 ml d'eau distillée.

- . Pour un flacon : - 6 méthyl-prednisolone hémisuccinate de sodium 53 mg
 - phosphate monosodique 1,6 mg
 - phosphate disodique anhydre, 17,46 mg
 - lactose 25 mg

- . Une ampoule : eau distillée, stérile, apyrogène 2 ml

- Flacon contenant l'équivalent de 20 mg de 6 méthyl-prednisolone hémisuccinate de sodium accompagné d'une ampoule de solvant de 1 ml (1).

5) ADMINISTRATION

Le mélange extemporané des deux ampoules est administré par :

- voie intraveineuse directe lente en 2' à 3'
- perfusion lente dans un sérum sodé ou glucosé
- voie intramusculaire profonde.

Les solutions de 6 méthyl-prednisolone hémisuccinate de sodium non utilisées immédiatement peuvent l'être encore dans les 48 heures à la condition expresse d'être conservées en glacière.

Certaines voies locales peuvent être utilisées :

- aérosols,
- instillations,
- injections transtympaniques, intrasusniennes.

6) POSOLOGIE

Elle est fonction de :

- l'âge du malade,
- la surface corporelle ou le poids,
- du degré de gravité de l'état du malade,
- des résultats cliniques des premières injections,

Malgré ses avantages, le Solu-Médrol, reste un corticoïde avec ses risques.

Le problème que pose la corticothérapie , surtout si elle est prolongée doit être résolu en mettant en balance le risque à courir et le bénéfice à escompter.

(1) Depuis peu, il existe une présentation contenant l'équivalent de 120 mg de 6 méthyl-prednisolone hémisuccinate de sodium.

7) COMPATIBILITES PHYSICO-CHIMIQUES DU SOLU-MEDROL

Le mélange de 6 M.P.H.S. est possible avec la plupart des médicaments injectables d'utilisation courante sauf:

INCOMPATIBILITES

Trécator
Néomycine
Kamycine
Transcycline
Chloromycétine
Thiophénicol
Sigmamycine 0,250

Terramycine I.M. 0,100 g
0,125 g
0,250 g

Terramycine pour aérosols

Pénistaph 1g
Pénicline 0,500 g

Vitamine K 1 naturelle 50 mg
Vitamine B 1 100 mg
Vitamine B 6
Vitamine B 12 1000
Acide ascorbique 1g/5 ml

Lobéline 10 mg
Papavérine 0,04 g
Isuprel 0,2 mg/ml
Caréna 0,250 g
Inophyline 0,240 g

Oncovin
Velbé
Thiotépa

Diodone 50 % - 20 ml
Diodone 70 % - 20 ml

Pentothal
Millicaïne 2 % - 20 ml

Leudo 4
Phénylbutazone 1 g
Phénylbutazone 0,500 g
Isothionaiodine
Quinaforme 1 g - 4 ml
Quinimax 0,40 g - 4 ml

COMPATIBILITES

Seuls les produits dont le nom suit ont fait l'objet d'expérimentation clinique.

OEDILANIDE 0,4 mg - 2 ml
ENDOXAN 200 mg
FLABELLINE 1 g
5 FLUORO-URACIL
ISONIAZIDE 0,25/5 cm³
LEVOPHED 4 ml
LINCOCINE 0,600 g
NOVOCAINE 0,60 - 5 ml
OUABAIN
PENICILLINE G 500.000 U
STA - PAS 250 cm³
STREPTOMYCINE 0,50
TERRAMYCINE 0,25
HEPTAMYL 0,250 g

Ces études de compatibilités, faites en laboratoire, indiquent que les caractères organoleptiques des produits en présence ne sont pas modifiés.

TABLEAU DES PRINCIPAUX CORTICOIDES DERIVES DU NOYAU STERANE

1	1-2	3	4-5	6	9	10	11	13	14	16	17	DENOMINATION CORRELÉE
		O	d			CH ₃	O	CH ₃			$\begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{COCH}_2 \text{ OH} \end{array}$	Cortisone
	d	.	.			.	OH	.			.	Hydrocortisone
		.	.			.	O	.			.	Prednisone
		.	.			.	OH	.			.	Prednisolone
		.	.	aCH ₃		.	OH	.			.	Méthyl-Predni- solone
		.	.			.	OH	.		CH ₂	.	Prednylidène
		.	.	aF		.		.		aCH ₃	$\begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{COCH}_2 \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	Paraméthasone
		.	.		aF	.		.		aOH	$\begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{COCH}_2 \\ \text{OH} \end{array}$	Triamcinolone
		.	.		aF	.		.		aCH ₃	.	Déxaméthasone
		.	.		aF	.		.		aCH ₃	.	Bétaméthasone

(d'après Pr. P. BOUYARD)

EFFETS SECONDAIRES DES CORTICOIDES (NEUSTADT, J.A.M.A. 1959-170)

Effets secondaires	Prednis- téroïdes 43-malades	6 méthyl prednisolone 39 malades	Triamcortisone 38 malades
Faciès pleine lune	29	22	19
Hirsutisme	9	3	9
Acné	4	4	2
Anorexie	0	0	5
Troubles émotionnels	4	1	1
Asthénie	1	0	9
<u>Elévation de la tension artérielle</u>	3	0	1
Oedème	14	2	1
<u>Glycosurie</u>	6	2	1
<u>Troubles gastro- intestinaux (sans risques radiologiques d'ulcus)</u>	16	10	12
<u>Ulcères peptiques</u>	2	2	3
Echymose purpura	7	14	9
Infections masquées	1	1	0
Phlébite	1	0	0
<u>Ostéoporose avec fracture</u>	1	0	0
Perte de poids	0	0	10

DOSES EQUIVALENTES DES PRINCIPAUX CORTICOIDES

(Unités ANTI-INFLAMMATOIRES)

DERIVES CORTISONIQUES	DOSES EQUIVALENTES	PRESENTATION COMMERCIALE (adultes)
Cortisone	25 mg	comprimés à 25 mg
Hydrocortisone	20 mg	" à 20 mg
Prednylidène	6 mg	" à 6 mg
Delta-cortisone	5 mg	" à 5 mg
Delta-hydrocortisone	5 mg	à 5 mg
Triamcinolone	4 mg	à 4 mg
Médrol (6 methyl-prednisolone)	4 mg	à 4 mg
16 Methylprednisone	4 mg	à 4 mg
Paraméthasone	2 mg	à 2 mg
Dexaméthasone	0,75 mg	à 0,5 mg
Bétaméthasone	0,5 mg	à 0,5 mg

TABLEAU DES EQUIVALENCES DES DIFFERENTS CORTICOSTEROIDES SOLUBLES

Solu-Médrol	hémisuccinate d'hydrocortisone	phosphate d'hexacortol	hémisuccinate de l'acétonide de triamcinolone	phosphate de bétaméthasone
40 mg	250 mg	8 mg	40 mg	5 mg

FREQUENCE DES INCIDENTS SECONDAIRES D'APRES DUBOIS

J.A.M.A. 15.3.1960

(Incidents secondaires: (exprimés en pourcenta- (ge des malades traités	: Prednisone : et Predni- : solone : 37 malades	: 6 méthyl : Predni- : solone : 40 malades	: Triamci- : nolone : 29 malades	: Dexamé- : thasone : 50 malades
Faciès lunaire	49	52	45	60
Hirsutisme	3	6	21	22
Acné	10	10	17	10
Vergetures	3	3	14	4
Ecchymoses	3	27	14	20
Oedèmes	6	5	3	28
Douleurs gastriques & Syndromes ulcéreux	33	17	37	30
Faiblesse muscu- laire & syndrome de la Triamcinolone	0	0	10	0
Diabète	6	0	3	4
Insomnie	0	0	0	8
Psychoses	0	0	0	2

Des statistiques publiées en France confirment cette impression :

RETENTION HYDRIQUE, D'APRES DUCHAINE & SPAPEN

PRESSE MEDICALE 59.67 N°64

Produit utilisé	: Nbre de : malades	: Pas de : rétention : hydrique	: Rétention : hydrique	: Pourcentage
6 méthyl prednisolone	45	3	4	3,3 %
Triamcinolone	31	5	6	19,3 %
Dexaméthasone	87	37	21	24,1 %

CE QUE DIT LA LITTERATURE
-:-:-:-:-

Il ne fait plus de doute pour personne à ce jour que la chimiothérapie dans des indications précises a donné des résultats objectifs sur des cancers solides. Il est malheureusement fréquent dans les services de médecine générale des hôpitaux de la région parisienne, de voir arriver des cancers à un stade très avancé, souvent au-dessus des ressources thérapeutiques de la chirurgie et de la radiothérapie.

Pour le médecin, face à ces malades, se pose le problème de leur assurer un "confort physique et moral" le meilleur possible. Dans d'autres cas, la chimiothérapie active (au moins sur le plan palliatif) a trouvé dans les corticoïdes un adjuvant précieux entraînant une meilleure tolérance générale ou locale des "drogues antimitotiques".

Selon P. DENOIX, les grandes statistiques des dernières années semblent indiquer que, plus que la diminution de la mortalité, l'amélioration du confort de la survie a probablement été plus importante.

De l'ensemble de la littérature consultée, il ressort que la majorité des auteurs exploite les propriétés pharmacodynamiques des corticoïdes dans la palliation de la température, de la douleur, de l'oedème, de l'altération de l'état général. On touche bien là le problème du "confort" du malade, et l'on sait que malheureusement actuellement, dans l'évolution de tout cancer, ce problème se posera à un moment ou à un autre.

L. ISRAEL et A. PIERRE dans le traitement ambulatoire de 60 cas de cancers solides, ont utilisé en plus de l'association de gamma globulines et d'hormones mâles comme adjuvants de la chimiothérapie, l'injection dans la perfusion de corticoïdes. Ils ont obtenu des résultats très satisfaisants sur le plan de la toxicité hématologique des "drogues antimitotiques" utilisées ainsi que sur celui de leur tolérance générale.

J. TRAEGER et COLL "à propos du traitement des insuffisances rénales aiguës par blocage néoplasique des uretères" ont obtenu de très bons résultats avec la corticothérapie injectable, associée ou non au cathétérisme, levant au moins transitoirement des anuries excrétoires.

H. MONGES & COLL., rapportent leurs expériences du traitement de 47 cancers inopérables de la sphère digestive par antimitotiques (5 fluoro-uracile et cyclophosphamide) associés à la corticothérapie injectable. Ils arrivent à la conclusion que les corticoïdes "potentialisent" l'action des antimitotiques et surtout augmentent leur tolérance générale et locale.

L. ISRAEL note dans une autre publication, avec plus de détails, l'action symptomatique des corticoïdes découlant de leurs propriétés pharmacodynamiques (température, douleurs, tonus psychique, oédèmes, etc...)

A la lumière des récents travaux immunologiques en cancérologie se pose avec l'utilisation des corticoïdes une nouvelle question : la corticothérapie (à haute dose) risque-t-elle d'affaiblir les défenses immunologiques des malades ?

L. ISRAEL répond par la négative dans le cas des cancers évolués tels qu'on les rencontre en clinique ou dit-il "la barrière immunologique a été franchie par le développement de la tumeur".

Pour E. POMMATAU & COLL., les données expérimentales apportent des renseignements contradictoires. Les tumeurs animales produiraient plus volontiers des métastases sous l'influence des corticoïdes. Selon les travaux de PATTERSON & TOOLAN, les tumeurs humaines greffées au hamster ne se développeraient qu'après préparation de l'hôte par le cortisol. En clinique humaine cancérologique, on ne retrouverait qu'exceptionnellement cet effet néfaste.

L. ISRAEL rappelle en outre que les substances anti-inflammatoires sont toutes des inhibitrices des synthèses protéiques et donc "des antimitotiques".

On utilise d'ailleurs depuis de nombreuses années ce type d'action des corticoïdes dans le traitement des hémopathies malignes et des réticulopathies.

P. DENOIX à propos de l'immunothérapie qui suscite actuellement beaucoup de recherche, rappelle que s'il est juste d'admettre que toute lésion maligne s'accompagne d'un certain degré d'antigénicité, il est probable que les tumeurs atteignant une dimension perceptible cliniquement "sont justement celles dont le caractère antigénique est le plus camouflé ou en face desquelles les pouvoirs de défense immunitaire de l'organisme ont été les moins mis en jeu ou les moins efficaces".

D'après F. MAY-LEVIN les récentes études immunologiques sur les relations hôte-tumeur font que l'immunothérapie suscite dès maintenant de grands espoirs. Si les réactions immunitaires de l'hôte, secondaires à une infection maligne, sont connues dans leurs modalités, il persiste encore bien des points d'interrogation en ce qui concerne leur dynamique, c'est-à-dire leur date d'apparition par rapport à la tumeur et leur évolution au cours de la maladie.

Les travaux de BARSKI, YOUN, MIKULSKA, ALEXANDER, aboutissent à l'opinion qu'il existe "une paralysie immunitaire" à un stade de développement avancé de la tumeur. Cette immuno-dépression existe-t-elle au départ ou est-elle la conséquence du développement de la tumeur ?

MORTON l'a observé dans des cancers au tout début. C'est le cas des carcinomes mammaires.

Selon HARTMAN et SHERLOCK les stéroïdes semblent favoriser la diffusion métastatique. De toutes les familles de drogues utilisées dans la chimiothérapie des cancers, celle des stéroïdes est la plus immuno-inhibitrice.

S'il est vrai que l'utilisation des corticoïdes à des doses croissantes en association ou non avec les antimétabolites, est passée dans les "moeurs thérapeutiques" en cancérologie depuis plusieurs années,

S'il est vrai que cliniquement l'on n'a pu que se louer des résultats obtenus de cette association,

Nous voyons que nombre de points théoriques et pratiques restent à élucider qui déboucheront certainement sur un avenir thérapeutique encore meilleur (malgré tous les progrès thérapeutiques déjà réalisés à ce jour).

C O N D U I T E D U T R A I T E M E N T
-:-

A/ MODALITES DU TRAITEMENT

Elles ont été variables selon le type de malade et les affections en cause.

1) Nombre de malades

Nous avons utilisé le Solu-Médrol chez 32 malades se répartissant en :

<u>Hommes</u>	<u>Femmes</u>	<u>Total</u>
21	11	32

2) Age des malades

Notre utilisation a porté uniquement des malades adultes dont l'âge variait entre 32 et 83 ans, mais du fait de notre recrutement la majorité de nos malades dépassait la cinquantaine.

7 / 50 ans	25 / 50 ans
------------	-------------

B/ DUREE DU TRAITEMENT

Elle a été variable selon les cas. On peut dire qu'elle a été fonction de deux facteurs :

- les résultats cliniques enregistrés
- la tolérance générale ou locale des produits par le malade.
En prenant les extrêmes, de quelques jours à plusieurs semaines.

C/ VOIE D'ADMINISTRATION

De façon générale, c'est la voie IV directe lente (2' à 3') qui a été la plus fréquemment utilisée. Nous avons également utilisé la perfusion intra-veineuse lorsque l'état du malade le nécessitait, ou lorsque la commodité le conseillait (nutrition parentérale) associée ou non à d'autres médications dans les limites de la compatibilité;

La voie IM a été réservée aux cas où le mauvais état veineux interdisait les deux voies ci-dessus, ou en relais de la voie IV devant l'amélioration des malades.

NB : Nous avons pratiqué une forme particulière d'I.V. par injection du produit dans la tubulure de perfusion (au cours des traitements polychimiothérapiques de type ISRAEL)

D/ POSOLOGIE

Les posologies employées ont été variables, allant de 20 mg à 160 mg dans un cas mais dans l'ensemble la posologie moyenne s'est fixée entre 40 et 80 mg par jour, avec des résultats cliniques satisfaisants. L'arrêt du traitement s'est fait progressivement en 2 à 3 jours.

E/ INDICATIONS

De façon générale, nous avons été amenés à utiliser le Solu-Médrol chaque fois que la voie orale devenait impossible.

- malades anorectiques ou vomisseurs,
- intolérants digestifs habituels,
- antécédents gastriques.

Chaque fois que la voie parentérale nous a paru indispensable en particulier lorsque nous recherchions une action rapide du produit, au cours d'une "réanimation".

En nous appuyant sur les propriétés pharmacodynamiques des corticoïdes, nous avons cherché à obtenir chez nos malades :

- des effets symptomatiques :
action anti-inflammatoire
action anti-oédémateuse
action anti-algique
- des résultats sur l'état général
action anti-thermique
action anti-cachectisante (par action sur l'anorexie et l'asthénie)
action psychique (relèvement de l'humeur, sensation de "bien être")
- action anti-toxique
locale : protection veineuse contre les "drogues" utilisées
générale : action "hémato-protectrice" contre ces mêmes drogues

F/ CONTRE-INDICATIONS

Avant d'établir le traitement, nous nous sommes à chaque fois informés des antécédents gastriques, rénaux, endocriniens, pulmonaires... des malades.

Nous n'avons pas rencontré de malades présentant une contre-indication formelle à la corticothérapie.

G/ PRECAUTIONS D'UTILISATION

Nous n'avons pris aucune précaution particulière durant ces traitements :

- ni hygiéno-diététique
- ni prophylactique sur le plan gastrique : pas de relance des surrénales par ACTH après des durées de traitement dépassant 1 mois. Une seule précaution chez la grande majorité des malades, étant donné le terrain (sujets âgés, alités) nous avons prescrit une couverture antibiotique.

O B S E R V A T I O N S
-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

2

OBSERVATION N° 1

Monsieur M... Lucien, 69 ans

A L'ENTREE

Altération de l'état général (amaigrissement,
asthénie)

Apparition d'une dysphagie pour les solides et
d'une adénopathie jugulo-carotidienne droite.

Fume un paquet de cigarettes par jour.

DIAGNOSTIC

Carcinome épidermoïde du sinus piriforme droit.

Opéré en Juillet 1969; pharyngo-laryngectomie
totale plus curage ganglionnaire et radiothérapie post-opératoire
(Co 60 6000 Rads en 3 semaines) Bons résultats : reprise de
poids de 5 kg.

Réhospitalisation en Avril 1970 pour une récurrence
ganglionnaire locale et métastases pulmonaires. A l'entrée, état
général médiocre, dyspnée importante, expectoration bronchique
muco-purulente, douleurs.

TRAITEMENT

Polychimiothérapie : une perfusion hebdomadaire
de 5 antimitotiques.

Solu-Médrol : 40 mg intraveineux chaque jour
pendant 2 mois.

Antibiothérapie
Chlorure de potassium.

RESULTAT

Amélioration respiratoire très nette (disparition
de la dyspnée, diminution de l'expectoration).

Bons résultats sur les douleurs.

Le malade décède 1 an après le début de la maladie.

OBSERVATION N° 2

Monsieur W... René, 62 ans

A L'ENTREE

Amaigrissement important (20 kg en 3 mois),
dysphagie, éthyliste chronique, intoxication tabagique (fume
2 paquets par jour)

L'examen O.R.L. montre des lésions très étendues
au-dessus des ressources thérapeutiques de la chirurgie et de
la radiothérapie.

DIAGNOSTIC

Carcinome épidermoïde du pharynx.

TRAITEMENT

Endoxan 100 mg puis 200 mg par jour pendant 3
semaines.

Solu-Médrol 80 mg par jour en intraveineux pendant
5 semaines.

Antibiothérapie
Chlorure de potassium.

RESULTAT

Bonne action dans l'ensemble, mais surtout sur la
douleur, ce qui permet de se contenter d'une injection de
dolosal pendant un mois.

Décédé un mois après son entrée dans le service.

OBSERVATION N° 3

Monsieur OL... Charles, 64 ans

A L'ENTREE

Apparition progressive d'une dysphagie pour les solides.
Pas de dyspnée, pas d'adénopathie, hypersialorrhée.

DIAGNOSTIC

Carcinome épidermoïde du sinus piriforme droit.

TRAITEMENT

Cobaltothérapie : 3000 rads en 3 semaines
Solu-Médrol : 40 mg par jour en intraveineux pendant 3 semaines.

RESULTAT

Régression de la tumeur à l'examen O.R.L.
Bonne tolérance générale de la radiothérapie.
Reprise de poids (3 kgs)

Un mois après sa sortie, nouvelle poussée évolutive (dysphagie +++, douleurs, amaigrissement (2kg))

Malgré la reprise du traitement, (Solu-Médrol 80mg plus Endoxan 200 mg) l'état du malade se dégrade. On est obligé de placer une sonde gastrique, puis de pratiquer une trachéotomie. Le malade décède 6 mois après sa première hospitalisation.

OBSERVATION N° 4

Monsieur B... Claude, 35 ans

A L'ENTREE

Dysphagie depuis 2 mois pour les solides et les liquides.

Dysphonie légère (voix rauque), brûlures laryngées otalgie, pas de dyspnée. Fume un paquet de cigarettes par jour.

L'examen O.R.L. montre une lésion ulcéro-bourgeonnante du pôle inférieur de l'amygdale gauche surinfectée. (tumeur au stade 4)

Odeur fétide de l'haleine.

DIAGNOSTIC

Carcinome épidermoïde du sinus piriforme gauche.

TRAITEMENT

Cobaltothérapie : 6000 rads en 10 jours.

Réaction oédémateuse et amaigrissement (8 kg), mais fonte spectaculaire de la tumeur, amélioration de la dysphagie.

La dysphonie persiste.

En relais : chimiothérapie par Endoxan 100 mg puis 200 mg par jour pendant 1 mois.

Solu-Médrol 80 mg intraveineux par jour pendant 1 mois.

RESULTAT

Bon résultat sur la douleur en association avec Glifanan au début puis palfium.

Bon résultat sur l'oédème post-radiothérapique et sur la dysphagie.

Pas d'action sur la dysphonie ; peu d'action sur l'appétit (chute de poids irréversible).

EXAMEN BIOLOGIQUE

NFS à l'entrée	:	4.400.000 GR
		11.900 GB
NFS après 1 mois	:	3.300.000 GR
		5.500 GB

OBSERVATION N° 5

Madame D... Suzanne, 64 ans

A L'ENTREE

Amaigrissement contrastant avec une augmentation de volume de l'abdomen (ascite), anorexie, asthénie.

Après évacuation de l'ascite, à la palpation on découvre une masse abdominale superficielle para-ombilicale et une autre pelvienne droite, également un gros foie métastatique.

DIAGNOSTIC

Cancer de l'ovaire droit métastasé (carcinose péritonéale et métastases hépatiques).

TRAITEMENT-

Endoxan : 200 mg par jour en intraveineux
Dégranol : 100 mg en intra-péritonéale au moment des ponctions évacuatrices d'ascite.

Primpéran intraveineux puis atropine pour lutter contre les vomissements.

Solu-Médrol : 80 mg par jour en intraveineux
dose totale : 2,40 g.

Antalgiques : dolosal, largactil, phénergan :
un demi-comprimé de chaque par jour.

Diurétiques : Lasilix, Aldactone
En relais de l'Endoxan, Thiotépa intramusculaire (5mg par jour).

RESULTAT

Bonne action sur le "tonus psychique" et sur les douleurs. On doit malgré tout maintenir les antalgiques majeurs mais à la dose d'un demi-comprimé par jour.

Bonne action du Solu-Médrol sur les vomissements en association avec le Primpéran puis l'atropine (Primpéran seul pas d'action).

OBSERVATION N° 6

Madame M... Marielle, 41 ans

A L'ENTREE

Etat cachectique impressionnant, maigreur extrême (Poids 37 kg) dyspnée importante, volumineuse ascite, hypotension, anorexie.

DIAGNOSTIC

Cancer du sein (épithélioma galactophorique) opéré (plus cobaltothérapie) métastases multiples (carcinose péritonéale, poumon).

TRAITEMENT

Thiotépa 10 mg par jour en intraveineux.

Dégranol 100 mg et Endoxan 200 mg en intrapéritonéale en fin d'évacuation d'ascite.

Solu-Médrol 80 mg puis 40 mg puis 20 mg en intraveineux (dose totale, 3,30 g) Relais par le Dépo-Médrol à la dose d'une injection intramusculaire de 2 flacons tous les 10 jours.

Diurétiques, digilatiques.

RESULTAT

Action sur le psychisme +++, à tel point que devant l'apparition de bouffées délirantes on est obligé de baisser les doses de Solu-Médrol. Les signes s'amendent rapidement.

Action sur la dyspnée + action sur la douleur ++ (jusqu'à un stade avancé nous avons pu nous dispenser de prescrire des antalgiques majeurs).

Action sur l'appétit ++ sans reprise de poids spectaculaire (2 kg maximum).

Nous n'avons pas noté de troubles gastriques.

Les vomissements incoercibles terminaux ont été rebelles à toutes les médications proposées.

OBSERVATION N° 7

Mademoiselle D... 66 ans

A L'ENTREE

Amaigrissement de 10 kg depuis 3 mois (38 kg).
Douleurs, vomissements, ascite, anorexie, asthénie importante
physique et psychique +++, réaction pleurale à gauche.

DIAGNOSTIC

Cancer de l'intestion métastasé (carcinose périto-
néale) non opérable.

TRAITEMENT-

Endoxan : 200 mg en intraveineux par jour pendant
17 jours.

Dégranol : 100 mg en intra-péritonéale après
évacuation de l'ascite.

Solu-Médrol : 80 mg par jour en intraveineux,
pendant 7 jours, relais par le Dépo-Médrol, 2 ampoules en intra-
musculaire tous les 10 jours.

Chlorure de potassium, primpéran injectable,
antalgique (palfium, dolosal, fortal).

RESULTAT

Peu d'action sur la douleur malgré des doses
importantes d'antalgiques.

L'association Solu-Médrol-anti-émétiques, a seule
permis d'obtenir une diminution des vomissements, entraînant
par là même une amélioration du "confort" du malade et une
reprise d'alimentation partielle par la bouche.

OBSERVATION N° 8

Monsieur L... Noël, 62 ans.

A L'ENTREE

Altération récente et importante de l'état général, amaigrissement +++, douleurs abdominales intenses, diarrhée profuse, anorexie, état de déshydratation avancé, nombreuses adénopathies (inguinales et axillaires).

DIAGNOSTIC

Flambée évolutive d'un cancer de l'estomac opéré deux ans plus tôt avec métastases du tractus digestif (le lavement baryté répond : polymitose du côlon).

TRAITEMENT

Endoxan : 100 mg puis 200 mg par jour en intraveineux pendant 11 jours (arrêté à cause de la formule sanguine GB / 3000, plaquettes / 20.000)

Solu-Médrol 80 mg par jour en intraveineux pendant 10 jours, puis 60 et 40 mg.

Réhydratation et alimentation par voie parentérale. Traitement associé de la diarrhée : Lyantil, Hordénal, élixir parégorique, atropine.

Antalgiques : Dolosal, Phénergan, Largactil à la dose d'une demie ampoule puis une ampoule par jour.

RESULTAT

La diarrhée liquide, abondante n'a pu être jugulée par les diverses associations médicamenteuses citées plus haut après une semaine de traitement. Seule l'association du Solu-Médrol a permis de l'endiguer.

Bonne action sur le psychisme, sur l'anorexie, les vomissements qui s'espacent. La douleur diminue nettement au début avec l'association Endoxan-Solu-Médrol, mais à un stade plus avancé on est obligé d'augmenter les doses d'antalgiques.

Le malade décède 2 mois après son entrée dans le service.

OBSERVATION N° 9

Monsieur K... 65 ans

A L'ENTREE

Dyspnée aux deux temps respiratoires, bon état général, pas de cyanose, matité de la base gauche avec diminution du murmure vésiculaire.

A l'examen O.R.L. lésion stabilisée.

DIAGNOSTIC

Cancer du larynx, opéré un an auparavant, avec radiothérapie post-opératoire. Récidive à distance par métastases pulmonaires. La bronchoscopie montre une tumeur végétante polylobée obturant les trois-quarts de la lumière trachéale.

Histologie : carcinome différencié mature.

TRAITEMENT

45 jours. Solu-Médrol 80 mg par jour en intraveineux pendant

Antibiothérapie associée (cyclines)

Analeptiques cardio-respiratoires

Endoxan 100 mg puis 200 mg intraveineux par jour pendant 30 jours.

RESULTAT

Bonne action sur la douleur et la dyspnée. Le tableau s'améliore pendant les premiers jours sur le plan fonctionnel, mais le cancer inopérable finit par emporter le malade.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Après 47 jours de Solu-Médrol :

Iono Na = 133 mEq

K = 3,9 mEq

Cl = 95 mEq

OBSERVATION N° 10

Monsieur S... Emile, 78 ans.

A L'ENTREE

Image arrondie du champ pulmonaire gauche, avec attraction médiastinale, découverte par radio systématique à la suite de douleurs thoraciques. Toux discrète, expectoration hémoptoïque, pas de dyspnée, ni d'amaigrissement.

DIAGNOSTIC

Carcinome épidermoïde bronchique (sténose complète de la bronche lobaire supérieure gauche).

TRAITEMENT

Cobaltothérapie : (3000 Rads en 2 semaines) bien tolérée et qui donne de bons résultats sur l'état général, et sur le plan radiologique.

Chimiothérapie : une perfusion hebdomadaire de 5 antimétabolites plus 80 mg de Solu-Médrol également bien tolérée.

RESULTAT

L'image pulmonaire au dernier contrôle radiographique avait nettement régressé. L'état général du malade était très satisfaisant, en particulier pas de dyspnée, ni de douleurs; sécrétions bronchiques diminuées.

Bonne tolérance générale de la chimiothérapie.

Surveillance de la chimiothérapie sur la NFS faite avant chaque perfusion. Malade non décédé en octobre 1970, près d'un an après sa première hospitalisation.

OBSERVATION N° 11

Monsieur F... Bernard, 55 ans

A L'ENTREE

L'histoire débute par un épisode grippal traité par les sulfamides. La toux persiste, le malade crache peu, une dyspnée apparaît progressivement, avec "sifflement bronchique", asthénie ++, amaigrissement d'un kilo et demi, mais conservation de l'appétit. Le malade ne fume pas.

DIAGNOSTIC

Radiologique : Opacité hilare gauche, avec ascension du diaphragme du même côté et réaction pleurale (la ponction ramène un liquide - frottis au stade 4)

Bronchoscopique : bourgeon implanté sur la partie terminale de la bronche principale gauche, obstruant presque complètement la lumière et saignant facilement au contact.

Histologique : épithélioma bronchique épidermoïde atypique.

TRAITEMENT

Cobaltothérapie : 3000 rads en deux semaines

Chimiothérapie : une perfusion hebdomadaire de 5 antimétabolites plus 80 mg de Solu-Médrol intraveineux le jour de la perfusion.

RESULTAT

Amélioration sensible de l'état général et des images radiologiques.

Bonne tolérance de la chimiothérapie

Malade non décédé en date du mois d'octobre 1970.

EXAMENS BIOLOGIQUES

A l'entrée : urée : 0,38 g/l
glyc : 0,82 g/l
NFS : 4.800.000 GR - 5.900 GB

Après radiothérapie et chimiothérapie (3 mois) :

Urée : 0,42 g/l
glyc : 0,85 g/l
NFS : 4.000.000 GR - 3.500 GB
plaquettes : 200.000

OBSERVATION N° 12

Madame M... Jeannette, 33 ans

A L'ENTREE

Depuis plusieurs mois, asthénie progressive, douleurs de l'épaule gauche et du creux axillaire du même côté, dyspnée d'effort d'apparition progressive, tousses peu, petites hémoptysies, pas d'amaigrissement, pas de température.

DIAGNOSTIC

Métastases pulmonaires bilatérales (images en "lâcher de ballons) d'un cancer du sein gauche diagnostiqué en avril 1968, opéré (Halsted) plus radiothérapie et six mois de Velbé (adéno-carcinome tubulo-trabéculaire).

TRAITEMENT

Une perfusion hebdomadaire de 5 antimitotiques sous surveillance de la numération sanguine.

Solu-Médrol : une injection de 80 mg intraveineuse par semaine le jour de la perfusion.

RESULTAT

Amélioration très nette de l'état général (surtout de l'asthénie)

Images radiologiques stabilisées. Disparition des douleurs avec seulement Glifanan associé au traitement corticoïde.

On espace le traitement : une perfusion tous les 15 jours.

Après 7 mois de traitement (octobre 1970) le malade est toujours en vie.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Urée et glycémie ne subissent pas de modification notable.

NFS : 4.800.000 GR et 4.400 GB après 3 mois de traitement.

OBSERVATION N° 13

Monsieur W... Georges, 68 ans.

A L'ENTREE

L'histoire débute par un épisode grippal hivernal traité par antibiothérapie : apparition d'une hémoptysie et d'un épanchement pleural droit. Progressivement l'état général s'altère (amaigrissement de 4 kg, asthénie importante, anorexie) Le malade tousse ++, dyspnée ++ petit ganglion sus claviculaire droit. Fume 2 paquets de cigarettes par jour.

DIAGNOSTIC

Radiologique : image en "lâcher de ballons" dans les deux champs pulmonaires et épanchement pleural droit.

Bronchoscopique : tumeur bronchique dont l'histologique montre qu'il s'agit d'un adéno-carcinome.

TRAITEMENT

Une perfusion hebdomadaire de 5 antimitotiques sous surveillance de la formule sanguine.

Solu-Médrol 80 mg en intraveineuse par semaine le jour de la perfusion.

Antibiothérapie (cyclines-pénicilline).

RESULTAT

L'épanchement pleural plusieurs fois ponctionné récidive.

Les images radiologiques pulmonaires s'aggravent.

Sur le plan fonctionnel, l'association thérapeutique donne des résultats sur l'asthénie, sur la dyspnée, peu sur l'anorexie et sur les douleurs.

OBSERVATION N° 14

Madame D... Hélène, 65 ans

A L'ENTREE

Altération progressive de l'état général (asthénie importante, anorexie, fébricule à 37°8). Tousse beaucoup, crache peu. Ganglion sus-calviculaire gauche.

DIAGNOSTIC

Radiologique : image de condensation du lobe supérieur gauche

Bronchoscopique : infiltration du carrefour bronchique sténose totale de la bronche lobaire supérieur gauche.

TRAITEMENT

Une perfusion hebdomadaire de 5 antimitotiques.

Solu-Médrol 40 mg en intraveineux le jour de la perfusion.

RESULTAT

Action moyenne sur l'état général.

EXAMENS BIOLOGIQUES

NFS : 4.300.000 GR - 9.000 GB

Urée : 0,60 g/l

glyc : 0,95 g/l après 1 mois de traitement.

OBSERVATION N° 15

Monsieur L... Gustave, 64 ans

A L'ENTREE

L'histoire débute par une hémoptysie. On fait une radio pulmonaire qui montre une image ronde sous claviculaire gauche. L'état général est assez bon en particulier pas d'amaigrissement. Il n'existe pas de dyspnée, le malade ne tousse pas. Après quelque temps dans le service, et alors que les hémoptysies ont récidivé, apparaît une toux, une expectoration et un amaigrissement progressif.

DIAGNOSTIC

Devant la dégradation rapide de l'état du malade, il n'est pas fait de bronchoscopie, et l'on pose le diagnostic de cancer du poumon sur la foi de l'image radiologique et du contexte clinique.

TRAITEMENT

Une tentative d'intervention chirurgicale est refusée par le chirurgien devant la brusque aggravation de l'état général. On entreprend un traitement antimitotique sous la forme d'une perfusion hebdomadaire de 5 antimitotiques à laquelle on associe 80 mg de Solu-Médrol dans la tubulure. (1 NFS avant chaque perfusion).

RESULTAT

Essentiellement fonctionnel.

Le cancer continue à évoluer. Le malade n'était pas décédé en date du mois d'octobre 1970. On obtient une bonne tolérance veineuse et générale au traitement antimitotique.

OBSERVATION N° 16

Madame D... Yvonne, 52 ans

A L'ENTREE

L'histoire débute par une grippe compliquée d'une pleurésie droite traitée à domicile. L'état général est satisfaisant, en dehors d'une dyspnée qui s'aggrave progressivement. Il n'y a pas d'adénopathie. Devant le caractère récidivant de l'épanchement (5 litres en 1 semaine) on décide une ponction biopsie de plèvre qui répond : mésothéliome.

On envisage alors une décortication pleurale.

L'apparition d'une image pulmonaire de la base droite fait renoncer à cette intervention.

DIAGNOSTIC

Ponction biopsie de plèvre : mésothéliome

TRAITEMENT

Une perfusion hebdomadaire de 5 antimitotiques sous surveillance de la formule sanguine.

Solu-Médrol intramusculaire : 20 mg par jour pendant un mois et demi, antibiothérapie (Lincocine - Totapen) et seulement à un stade avancé du cancer, on est amené à prescrire des antalgiques majeurs (Avafortan puis morphine et palfium).

RESULTAT-

Bonne action sur l'état général en particulier sur la dyspnée : l'évolution est malheureusement fatale (décès 4 mois après l'entrée).

On constate également une reproduction plus lente de l'épanchement.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Urée : 0,49 g/l
Glyc : 0,94 g/l
NFS : 4.200.000 GR - 7.500 GB après 1 mois de traitement

OBSERVATION N° 17

Madame F... Léone, 68 ans

A L'ENTREE

Adressée dans le service pour une dyspnée d'effort d'apparition progressive, amaigrissement (35 kg) asthénie importante physique et psychique +++. Ne tousse pas, ne crache pas.

DIAGNOSTIC

Radiologique : Atélectasie du poumon gauche

Bronchoscopique : carcinome anaplasique à petites cellules (la bronche souche gauche est entièrement obstruée)

On commence déjà à noter des signes de décompensation cardiaque (onde P à l'E.C.G., tachycardie, signe de Harzer, reflux hépato-jugulaire, ascite).

TRAITEMENT

Une perfusion hebdomadaire de 5 antimitotiques sous surveillance de la numération sanguine.

Solu-Médrol : 40 mg par jour en IV puis IM pendant près de 3 mois après une période d'arrêt à cause de l'apparition d'un incident secondaire à la corticothérapie (faciès lunaire)

Antibiothérapie, diurétique, digitaline, plusieurs ponctions d'ascite.

Pas d'antalgiques majeurs.

RESULTATS

Bonne action sur l'état général. Bonne tolérance de la polychimiothérapie.

On enregistre également une récupération transitoire du sommet gauche à la radio, mais en même temps apparaît une image controlatérale de la base.

EXAMENS BIOLOGIQUES

A l'entrée : NFS : 4.400.000 GR - 8.200 GB
Urée : 0,20 g/l
Glyc : 0,94 g/l

Après 3 mois : NFS : 3.500.000 GR - 5.200 GB
Urée : 0,40 g/l
Glyc : 0,85 g/l
Iono Na : 127 mEq
K : 4,3 mEq
Cl : 100 mEq

OBSERVATION N° 18

Monsieur S... François, 65 ans

A L'ENTREE

Depuis 3 mois, laryngite, (voix enrouée) dyspnée++ surtout en position debout, hémoptysie, amaigrissement modéré. A l'examen, gros foie éthyllque, matité du champ pulmonaire. droit.

Dans l'ensemble bonne conservation de l'état général.

DIAGNOSTIC

Radiologique : atélectasie du poumon droit (opacité massive et rétractile)

Bronchoscopique : sténose de la bronche souche droite (obstruction presque complète de la lumière) très hémorragique, inopérable. Métastase sur la bronche gauche.

TRAITEMENT

Une perfusion hebdomadaire de 5 antimitotiques sous surveillance de la formule sanguine.

Solu-Médrol 40 mg par jour pendant deux mois et demi (IV puis IM)

Antibiotique, et devant la persistance de l'hémoptysie ayant entraîné une anémie, on place plusieurs perfusions de sang total.

RESULTAT

Bonne tolérance du traitement antimitotique. Pas de température, peu de douleurs, ce qui fait que l'on peut se contenter de quelques gouttes d'héroïne en discontinu. Malade décédé 9 mois après le diagnostic.

EXAMENS BIOLOGIQUES

A l'entrée : Urée : 0,20 g/l
Glyc : 1,05 g/l
Iono Na : 139 mEq
K : 4 mEq
Cl : 108 mEq

Après 2 mois de traitement : Urée : 0,20 g/l
Glyc : 1,15 g/l
Iono Na : 137 mEq
K : 3,1 mEq
Cl : 97 mEq

OBSERVATION N° 19

Madame B... Marguerite, 61 ans

A L'ENTREE

L'histoire débute par une infection respiratoire qui entraîne, avec perte de poids (4 kg en 3 mois) toux +++, sueurs nocturnes, pas de ganglions palpables. Le reste de l'examen est normal.

DIAGNOSTIC

Radiologique : images en "lâcher de ballons" bilatérales. On ne pratique pas de bronchoscopie.

Cancer secondaire du poumon dont on ne retrouve pas l'origine.

TRAITEMENT

CHimiothérapie : 1 perfusion par semaine puis tous les 15 jours sous surveillance de la numération sanguine de 5 antimitotiques.

Solu-Médrol 40 mg par jour pendant 2 mois.

ANalgiques (Avafortan puis Palfium)

Antibiotiques (cyclines puis Gentalline)

RESULTAT

Malade toujours en vie en date du mois d'octobre 1970 (près d'un an après le début du traitement) résultat variable sur le plan radiologique avec phase de regression des images, puis poussée évolutive etc... bonne action sur l'état général (psychisme, appétit).

EXAMENS BIOLOGIQUES

A l'entrée : NFS : 4.500.000 GR - 7.100 GB

Urée : 0,20 g/l

Glyc : 1,34 g/l

Après 2 mois de traitement : NFS : 3.700.000 GR - 5.000 GB

Urée 0,34 g/l

Glyc : 1,40 g/l

OBSERVATION N° 20

Monsieur F... Alphonse, 72 ans

A L'ENTREE

Etat général médiocre, amaigrissement 24 kg en 5 mois, température à 39° dyspnée +++ expectoration ++, matité de la base droite, adénopathie axillaire gauche.

DIAGNOSTIC

Radiologique : opacité complète du poumon droit avec attraction cardio-médiastinale, poumon gauche normal. Bronchoscopie impossible, une ponction pleurale ramène 200 ml de liquide purulent, verdâtre, épais : flore gram (+) très nombreuse dans l'expectoration (staphylocoque pathogène).

TRAITEMENT

Antibiothérapie massive (céporine 2g) Lincocine, Pénétracine.
Solu-Médrol IV 40 mg par jour pendant 11 jours.
Endoxan 100 mg puis 200 mg par jour en intraveineux.

RESULTAT

Bonne action sur la dyspnée et l'expectoration par l'association antibiotique-Solu-Médrol. La température décroche difficilement et reste oscillante autour de 37°8 - 38°2

L'état général s'améliore transitoirement. Le malade décède 6 mois après son entrée dans le service.

Devant la rapidité de l'évolution, et bien que n'ayant pas de preuve histologique, on est en droit de penser qu'il s'agissait d'un cancer massif du poumon.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Entrée	:	NFS	:	3.500.000 GR - 20.000 GB
		Urée	:	0,20 g/l
		Glyc	:	0,70 g/l
après traitement	:	NFS	:	3.280.000 GR - 10.000 GB

OBSERVATION N° 21

Monsieur H... Guy, 38 ans

A L'ENTREE

L'histoire commence par une grippe. Le malade tousse ++, crache ++ depuis 6 mois. Amaigrissement (5kg en 4 mois). Reste de l'examen normal. Fume un paquet de cigarettes par jour.

DIAGNOSTIC

Radiologique : opacité du lobe moyen gauche

TRAITEMENT

L'intervention chirurgicale est décidée : pneumectomie totale gauche. L'examen anatomo-pathologique extemporané précise la nature histologique du cancer (alvéolaire).

En post-opératoire : antibiotique + Solu-Médrol à la dose de 40 mg par jour en IV pendant 2 mois.

Bonne action sur le psychisme et l'expectoration.

Le malade décède 4 mois après l'intervention.

On connaît le haut degré de malignité des cancers alvéolaires.

EXAMENS BIOLOGIQUES

On note une polyglobulie à 6 millions de G.R.

Urée et glycémie normales

OBSERVATION N° 22

Monsieur M... Edmond, 83 ans

A L'ENTREE

Découverte d'une image pulmonaire droite au cours d'un épisode grippal.

Etat général bien conservé (pas d'amaigrissement) mais asthénie discrète, légère dyspnée, d'apparition récente puis hémoptysie qui amène l'hospitalisation (plus de 10 mois après le début de la maladie et l'apparition des premiers symptômes).

DIAGNOSTIC

Carcinome épidermoïde différencié mature Spino-cellulaire.

TRAITEMENT

Ambulatoire : 1 perfusion de 5 antimitotiques tous les 10 jours puis tous les 15 jours sous surveillance de la numération sanguine. Le jour de la perfusion 80 mg de Solu-Médrol dans la tubulure pour "rincer" la veine.

RESULTAT

Bonne tolérance du traitement antimitotique surtout psychiquement, quelques réactions secondaires persistent (nausées sans vomissements).

Le volume tumoral est stable à la radiographie. Bonne tolérance hématologique du traitement antimitotique (les globules blancs restent au-dessus de 3.000) poids stable : 50 kgs à l'entrée, 49,500 kgs après 7 semaines de traitement. Pas de douleur.

Sans nouvelle du malade depuis Mai 1970 (5 mois après le diagnostic).

OBSERVATION N° 23

Monsieur H... Alfred, 37 ans

A L'ENTREE

AMaigrissement de 7 kg depuis 5 mois.

Douleurs abdominales, anoréxie pour les viandes
ascite, hépatomégalie dure, indolore, asthénie, fébricule à
37°6 - 37°8.

DIAGNOSTIC

Il s'agit d'un cancer gastrique opéré (gastrectomie)
en 1968 avec polychimiothérapie post-opératoire (1 perfusion
par semaine puis tous les 15 jours puis tous les mois) pendant
près de 2 ans.

LAPAROSCOPIE : montre une carcinose péritonéale
avec métastases hépatiques et ascite.

TRAITEMENT

5 Fluoro-uracile
Solu-Médrol : 80 mg par jour en intraveineux
pendant 15 jours.
ANTibiotiques
Antalgiques mineurs.

RESULTAT

Le malade est sortie du service nettement amélioré
sur le plan général et apyrétique.

L'action très nette sur les douleurs a permis de
s'abstenir totalement d'antalgiques majeurs.

Bonne action sur le "tonus moral" sur l'asthénie,
également sur l'appétit, sans que l'on puisse noter une reprise
de poids (entrée : 57 kg, sortie : 56,500 kg)

EXAMENS BIOLOGIQUES

Après 15 jours de corticoïdes :

Iono Na : 131 mEq
K : 4 mEq
Cl : 89 mEq
Urée : 0,45 g/l
Glyc : 0,90 g/l

OBSERVATION N° 24

Monsieur P... Léonce, 72 ans

A L'ENTREE

Depuis 2 mois amaigrissement de 10 kg, tousses +++, crache +, dyspnée ++, sueurs nocturnes, état général médiocre à l'entrée, puis douleurs rachidiennes dorso-lombaires.

DIAGNOSTIC

Cancer pulmonaire de l'apex droit (image radiologique ronde du sommet droit).

TRAITEMENT-

1 mois 1/2. Solu-Médrol 40 mg par jour en intra-veineux pendant
Antalgiques mineurs (Glifanan) puis majeurs (héroïne)
Diurétiques.

RESULTAT

L'évolution est rapide. Le malade décède 1 mois 1/2 après son entrée dans le service. On assiste à l'apparition d'une cyanose de l'hémithorax droit supérieur, avec oedème du membre supérieur droit. La température reste modérément élevée vers 37°8 - 38°.

On ne peut ni préciser la nature histologique du cancer, ni juger de l'action de la corticothérapie injectable.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Urée : 0,25 g/l à l'entrée - 0,77 g/l 1 mois après.
La glycémie reste inchangée autour de 1 g/l

OBSERVATION N° 25

Monsieur G... Nicolas, 69 ans.

A L'ENTREE

Sujet cachectique, dyspnée modérée, pas de température, expectoration muco-purulente importante, très gros fumeur (2 paquets par jour).

Douleurs épigastriques modérés.

DIAGNOSTIC

Cancer de l'antre gastrique plus fistule gastrique plus fistule gastrojéjunale.

Métastases pulmonaires à gauche (l'état du malade interdit la bronchoscopie).

TRAITEMENT

Endoxan 100 puis 200 mg par jour en intraveineux

Antibiothérapie.

Solu-Médrol 80 mg par jour en intraveineux pendant 25 jours.

RESULTAT

Bonne action sur l'état général (appétit), la dyspnée, l'expectoration diminuent sensiblement.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Urée : 0,20 g/l

Glyc : 0,70 g/l

après 15 jours de traitement : Urée : 0,28 g/l
Iono Na : 129 mEq
K : 4,3 mEq
Cl : 89 mEq

OBSERVATION N° 26

Monsieur E... Bernard, 48 ans

A L'ENTREE

Tuméfaction sous-angulo-maxillaire gauche, adénopathie cervicale droite, haleine fétide, hypersialorrhée, dysphonie, dysphagie.:

Protraction de la langue impossible.

Amaigrissement de 8 kg en 2 mois.

Fume un paquet de cigarettes par jour.

A l'examen ORL : tumeur à double localisation (épiglotte base de la langue droite)

Reste de l'examen négatif.

DIAGNOSTIC

Epithélioma spino-cellulaire kératinisant au-dessus de toute ressource thérapeutique chirurgicale.

TRAITEMENT

Bléomycine

Solu-Médrol 80 mg par jour en IV pendant 25 jours.

Antibiothérapie.

Radiothérapie.

RESULTAT

Bonne action sur l'état général, sur l'oédème péritumoral.

Bonne tolérance de la radiothérapie localement, dysphonie persistante, dysphagie discrètement améliorée permettant une alimentation liquide par la bouche.

Pas de dyspnée, pas de douleur ; malade apyrétique; l'hypersialorrhée persiste.

Malgré un appétit relativement bien conservé, on observe une chute pondérale irrésistible (48 kg à l'entrée - 43 kg après 3 semaines).

OBSERVATION N° 27

Madame B... Anna, 83 ans

A L'ENTREE

Sujet bronchitique chronique. Depuis 6 mois, tousse +++ , crache +++.

Altération de l'état général (amaigrissement de 7 kg).

Pas de dyspnée,... hépatomégalie, pas d'adénopathie.

DIAGNOSTIC

Radiologique : images bilatérales juxta-hilaires

Histologique : carcinome épidermoïde bronchique

TRAITEMENT

Solu-Médrol : 20 mg puis 40 mg par jour en I.V. puis I.M. pendant 3 mois.

Chimiothérapie : 1 perfusion tous les 6 jours de 5 antimétaboliques

Antibiotiques.

RESULTAT

Bonne action sur le tonus psychique, la toux et l'expectoration.

On est obligé d'arrêter le traitement A.T.M. à la troisième perfusion (blancs 3000), la malade décède 6 mois après son entrée dans le service.

EXAMENS BIOLOGIQUES

L'urée est à 0,20 g/l à l'entrée, la glycémie à 1,50 g/l un mois après le début du traitement corticoïde.

L'urée : 0,40 g/l et glycémie : 1,05 g/l

OBSERVATION N° 28

Monsieur L... André, 63 ans

A L'ENTREE

Malade fatigué, amaigri, douleurs diffuses ++, anorexie ++, ictère débutant maxima aux conjonctives, abdomen augmenté de volume (ascite).

DIAGNOSTIC

Cancer de la tête du pancréas, opéré deux mois plus tôt.
Métastases abdominales.

TRAITEMENT

5 fluoro-uracile
Solu-Médrol 80 mg par jour en intraveineux pendant 1 mois.
Antalgiques majeurs d'entrée (dolosal : 1 ampoule par jour).

RESULTAT

On note une discrète action euphorisante mais les douleurs persistent et nécessitent l'augmentation des doses d'antalgiques. Le malade reste fatigué, anorexique, l'évolution connaît rapidement une issue fatale.

La courbe de poids est stable (55 kg, 54,500 kg)
L'ictère s'étend et s'intensifie.
L'ascite ponctionnée (2,800 l) se reforme rapidement.

EXAMENS BIOLOGIQUES

NFS : 3.500.000 GR - 8.500 GB
Urée : 0,41 g/l
Glyc : 0,98 g/l après 1 mois de traitement

OBSERVATION N° 29

Monsieur B... Serge, 70 ans

A L'ENTREE

L'histoire est assez complexe et a évolué lentement. Le point de départ est une tumeur cutanée localisée au cuir chevelu. Cette localisation donne des métastases vertébrales dorsales. L'hospitalisation présente révèle un nouvel "essaimage" au poumon.

L'état général est assez bon à l'entrée, l'amaigrissement est modéré. Une asthénie s'installe progressivement. La dyspnée, modérée au début, s'aggrave rapidement. Le malade est fébrile (37°8 - 38°)

DIAGNOSTIC

Carcinome épidermoïde indifférencié.

TRAITEMENT

Endoxan mal supporté est arrêté.

On le remplace par le 5 fluoro-uracile associé au corticoïde (Solu-Médrol IV) pendant 20 jours. La tolérance reste médiocre. Le malade vomit, mais on note progressivement un espacement des vomissements avec reprise de l'alimentation orale. L'état général s'altère à nouveau. Le décès survient 7 mois après le diagnostic.

La courbe de poids montre une bonne stabilité sous traitement (61 kg, 63 kg, 62 kg, 60 kg)

OBSERVATION N° 30

Madame S... Annie, 32 ans.

A L'ENTREE

L'histoire débute en mars 1970 par une pesanteur épigastrique, avec altération progressive de l'état général (asthénie croissante, anorexie, amaigrissement de 7 kg). Apparaît une température oscillante autour de 38°. A l'examen on retrouve une hépatomégalie modérée, dure, indolore.

DIAGNOSTIC

Posé par scintigraphie et laparoscopie avec ponction biopsie : épithélioma cylindrique glandulaire métastatique. On ne retrouve pas de cancer primitif.

TRAITEMENT

Endoxan 200 mg puis 5 fluoro-uracile (2 ampoules). La malade quitte le service après la 1ère hospitalisation dans un état général assez bon.

Réhospitalisation en décembre 70.

A l'entrée, maigreur, ictère généralisé intense, anorexie ++, douleurs ++, ascite. On reprend un traitement à base de :

- pendant 17 jours : Endoxan + 5 F.U., auquel on ajoute 40 mg de Solu-Médrol par jour en I.V.
- l'action est bonne sur le plan fonctionnel (appétit, asthénie, douleurs) mais le cancer évolue pour son propre compte et emporte la malade 10 mois après le diagnostic.

On constate également un retour de la température à la normale après 1 semaine de traitement.

EXAMENS BIOLOGIQUES

NFS : 3.800.000 GR - 8.200 GB

Urée : 0,41 g/l

Glyc : 0,68 g/l

Iono Na : 114 mEq

K : 3,3 mEq

Cl : 84 mEq

Après une semaine de traitement

OBSERVATION N° 31

Monsieur R... François, 75 ans

A L'ENTREE

Apparition il y a 3 mois d'une dysphonie isolée, sans amaigrissement ni anorexie. Asthénie progressive. Le malade a des antécédents chargés de syphilis (aortite, coronarite). C'est un sujet atheroscléreux et hypertendu.

DIAGNOSTIC

A l'examen O.R.L. on trouve une lésion macroscopiquement cancéreuse qui prend les 3 étages de l'hémi-larynx gauche (immobile, infiltré).

BIOPSIE du larynx : épithélioma malpighien spino-cellulaire kératinisant en pleine évolution.

TRAITEMENT

Endoxan 100 mg par jour en IV puis 200 mg.
Solu-Médrol 80 mg par jour en IV relais avec Dépo-Médrol 3 flacons tous les 10 jours.
Radiothérapie 4000 Rads en 4 semaines.
Antibiothérapie.
Bépanthène injectable, analeptique cardio-vasculaire.

RESULTAT

Après 2 mois 1/2 de ce traitement, un nouvel examen ORL montre une amélioration locale importante. Seule persiste une immobilité de l'hémi-larynx gauche.

Bonne action du Solu-Médrol sur l'oédème post-radiothérapique : un accident paroxystique dyspnéique dû sans aucun doute à une poussée oédémateuse laryngée cède très bien à l'association Solu-Médrol IV + aérosols (Mucomyst). On évite la trachéotomie.

Bonne tolérance de la radiothérapie et de la chimiothérapie sur le plan sanguin. (3.000.000 GR et 6000 GB après plus de 2 mois de traitement).

Bon résultat sur le tonus psychique.

EXAMENS BIOLOGIQUES

A l'entrée	: Urée : 0,56 g/l
	NFS : 4.380.000 GR - 9500 GB
	Glyc : 0,95 g/l
	Iono Na : 138,5 mEq
	K : 4 mEq
	Cl : 97 mEq
Après 2 mois 1/2	: Urée : 0,61 g/l
	NFS : 3.000.000 GR - 6.000 GB
	Iono Na : 126,5 mEq
	K : 4,2 mEq
	Cl : 86 mEq

OBSERVATION N° 32

Madame D... Jeanne, 74 ans

A L'ENTREE

Depuis 6 mois, douleurs abdominales de l'hypochondre droit, température à 37°7, nausées, anorexie, pas d'amaigrissement, asthénie progressive. A l'examen, on retrouve un gros foie, un ictère discret au début qui fonce progressivement.

DIAGNOSTIC

LAPAROSCOPIE : cancer secondaire du foie sans métastases péritonéales, ni ascite.

On ne retrouve pas le cancer primitif.

TRAITEMENT

5 FLuoro-Uracile (3 comprimés par jour) 14 jours.

Solu-Médrol : 80 mg IV par jour pendant 21 jours.

Equanil

Primpéran.

RESULTAT

L'ictère très intense.

Les douleurs ont diminué très nettement si bien que l'on peut se contenter d'Equanil comme traitement antalgique.

Grande asthénie.

Ne mange pas ou peu.

Les vomissements importants au début, ont très bien cédé à l'association Solu-Médrol-Primpéran.

Reste subfébrile à 37°5.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Urée : 0,38 g/l

Glyc : 0,62 g/l

Iono Na : 134 mEq

K : 3,2 mEq

Cl : 101 mEq

NFS : 3.000.000 GR - 9.400 GB à l'entrée

2.790.000 GR - 10.000 GB après 14 jours de traitement.

☐ English ☐ German ☐ French ☐ Italian ☐ Spanish ☐ Portuguese ☐ Dutch ☐ Swedish ☐ Danish ☐ Norwegian ☐ Finnish ☐ Polish ☐ Czech ☐ Slovak ☐ Hungarian ☐ Romanian ☐ Bulgarian ☐ Greek ☐ Turkish ☐ Russian ☐ Ukrainian ☐ Belarusian ☐ Moldovan ☐ Armenian ☐ Georgian ☐ Azerbaijani ☐ Persian ☐ Urdu ☐ Hindi ☐ Bengali ☐ Punjabi ☐ Gujarati ☐ Marathi ☐ Malayalam ☐ Tamil ☐ Telugu ☐ Kannada ☐ Malay ☐ Indonesian ☐ Vietnamese ☐ Thai ☐ Lao ☐ Burmese ☐ Khmer ☐ Cambodian ☐ Vietnamese ☐ Thai ☐ Lao ☐ Burmese ☐ Khmer ☐ Cambodian

- 32 observations
- 21 hommes
- 11 femmes
- 25 malades de plus de 50 ans
- 7 malades de moins de 50 ans
- âges extrêmes : 32 ans 83 ans.
- cancers du poumon (primaires et secondaires) : 16
- cancers de la sphère O.R.L. : 6
- cancers de l'estomac : 3
- cancer de l'intestin : 1
- cancer de l'ovaire : 1
- cancer du sein : 1
- cancer du pancréas (tête) : 1
- cancers secondaires du foie : 2
- cancer de la plèvre : 1
- traitement ambulatoire : 7 cas (observations n° 10 jusqu'à
15 plus observation n° 22)
- incidents secondaires liés à la corticothérapie :
 - . observation n° 6 : accident psychique rapidement jugulé
 - . observation n° 17 : trouble du métabolisme des graisses
(faciès lunaire)

RESULTATS ET COMMENTAIRES

[illegible]

Arrivé à ce stade de notre travail, il convient de rappeler à quel type de malades nous nous sommes adressés, ceci dans le but de préciser le champ des indications de la corticothérapie, et par voie de conséquence, d'en mieux définir l'utilité.

Nous avons utilisé la corticothérapie injectable à haute dose chez des malades porteurs d'un cancer solide à un stade "avancé" (dans certains cas même "terminal").

Nous avons apprécié le stade d'évolution du cancer :

- sur l'extension loco-régionale
- sur l'extension à distance (métastases).

Nous avons également fondé notre jugement sur le type histologique, le retentissement biologique et clinique.

A l'entrée dans le service, sur 32 observations :

- 11 cancers présentaient des métastases à distance
- 14 un envahissement loco-régional interdisant toute thérapeutique chirurgicale
- 7 étaient des récidives locales ou à distance de cancer opéré (2 ans plus tôt dans le meilleur des cas, 2 mois dans le plus mauvais).

Parmi ces malades, nous avons réservé l'indication de la corticothérapie aux cancers s'accompagnant de phénomènes de compression importants (poumon - ORL) ou fébriles et cachectisants (foie - voie digestive)

Sur 32 observations, 16 se rapportent à des cancers du poumon, 6 à des cancers de la sphère ORL, 2 à des cancers du foie, 4 à des cancers de la voie digestive.

Du point de vue thérapeutique anti-cancéreuse :

- 1 cas a été traité par la radiothérapie seule
- 4 par l'association radiothérapie-chimiothérapie
- 25 par la chimiothérapie seule
- 2 par la corticothérapie seule

Nous répondons ainsi à deux questions fondamentales du sujet de la corticothérapie dans les cancers solides :

- 1) Elle ne se justifie pleinement que dans le cas de cancers à un stade avancé (là où il est vraisemblable de penser qu'elle ne peut contrarier une résistance immunologique de l'hôte déjà largement dépassée)
- 2) Ses meilleures indications (les syndromes compressifs) sont directement liées au pouvoir anti-inflammatoire des corticoïdes.

D'autres effets que laissaient espérer les propriétés pharmacodynamiques du produit ne sont pas à négliger, bien que moins constants.

Nous avons regroupé les résultats obtenus (les plus importants sur le plan du "confort" du malade) dans le tableau suivant :

	BONS	MOYENS	MEDIOCRES
DOULEURS	15	12	
DYSPNEE - DYSPHAGIE (22 cas)	13	7	2
ASTHENIE - ANOREXIE	17	11	4
"TONUS" PSYCHIQUE	20	10	2
TOLERANCE DU TRAITEMENT	16	10	6

Des observations que nous venons de rapporter, nous pouvons dégager les enseignements suivants :

1) Intérêt de la voie intra-veineuse

- facilité de surveillance du traitement
- rapidité d'action et utilisation facilitée par la demi-vie prolongée du produit (2 injections quotidiennes)
- permet d'éviter dans la plupart des cas les écueils de la corticothérapie orale (incidents gastriques, toxicomanie, prise d'un grand nombre de comprimés)
- remplace la voie orale chaque fois que cette dernière s'avère impossible (dysphagie, en particulier, mais également chez ces malades soumis à une chimiothérapie plus ou moins bien tolérée, anorectiques, vomisseurs.
- possibilité d'association à la thérapeutique antimitotique en perfusion, par injection dans le flacon de perfusion, ou encore par injection directe dans la tubulure pour "rincer" la veine.
- permet une corticothérapie à haute dose (bien supérieure à celle administrée per-os) avec une bonne tolérance.
- évite une certaine déperdition des produits qui ne doit pas manquer de se produire lors du passage de la muqueuse intestinale et lors de la traversée hépatique, dans la forme per-os.

Chez certains malades très amaigris, cachectiques, on a du rapidement cesser toute injection I.V du fait du très mauvais état des veines. On a pu dans ce cas passer au Solu-Médrol I.M.

2) Action sur la dyspnée

C'est une des plus constante et des plus intéressante du point de vue du "confort" du malade, dans les cancers du poumon et de la sphère ORL.

Quel en est le mécanisme ?

- l'action anti-inflammatoire (désinfiltrante) et anti-œdémateuse péri-tumorale existe sans contestation possible et explique l'efficacité du produit sur ce trouble fonctionnel.
- mais on peut penser également à une action indirecte sur la dyspnée, de type fonctionnel (angoisse). En particulier, on a remarqué que l'injection du soir avait une action très sensible sur l'endormissement, qu'elle facilitait sans doute en levant l'angoisse et certainement la gêne occasionnée par la dyspnée.

3) Action sur la température

- On sait que les cancers du rein et du foie sont réputés à juste titre pour être des "cancers fébriles". Or selon les statistiques chez 25 à 40 % des malades atteints de lésions néoplasiques, on note un état fébrile d'allure variable et contrastant quelquefois avec une conservation prolongée de l'état général.
- Dans un grand nombre de cas, la température est due à une infection, soit intercurrente sans rapport avec le cancer, soit le plus souvent semble-t-il liée au cancer (surinfection d'une tumeur pulmonaire ou de la sphère digestive).
- On sait également que la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent entraîner l'apparition de poussées fébriles. Sur les fièvres de type 1) et 3) on peut penser que le corticoïde joue pleinement son rôle anti-thermique (fièvre fonctionnelle) dans le cas d'une fièvre de type 2) l'antibiothérapie est indispensable.

4) Action sur l'état général

C'est également une action assez constante du produit et d'une grande utilité dans le cas des cancers avancés voire terminaux tels que nous les avons rencontrés.

Elle permet d'améliorer sensiblement la qualité somatique et psychique de la survie (action sur l'asthénie, surtout sur sa composante psychique par stimulation de l'humeur, action sur l'appétit pouvant entraîner une reprise transitoire de poids).

Une remarque à propos de cette action que l'on peut appeler "anti-cachectisante" : la reprise de poids, lorsque nous l'avons notée a été modérée. La plupart du temps, il s'est agi d'une stabilisation. Dans le cas de l'observation n° 26, malgré un appétit assez bien conservé, on a assisté à une chute de poids irréversible.

5) Action sur la douleur

Elle est moins constante et ne peut s'évaluer en dehors de l'action propre des antimitotiques sur ce symptôme.

L'association nous a permis dans un grand nombre de cas de surseoir pendant un certain temps à la prescription des antalgiques majeurs ; et lorsque le moment était venu, de limiter de façon sensible ces prescriptions avec des résultats cliniques satisfaisants.

6) Tolérance aux "drogues" anti-cancéreuses

Sur le plan local (veines) comme sur le plan général (nausées, vomissements, anorexie, asthénie) et hématologique, l'association de la corticothérapie a permis de constater une meilleure tolérance des chimiothérapies.

C'est un acquit important qui permet de tirer un meilleur parti des thérapeutiques anti-cancéreuses par une utilisation prolongée, mieux supportée et donc acceptée par le malade.

7) Surveillance biologique de la corticothérapie :

Equilibre hydro-électrolytique

Nous avons fait des ionogrammes sanguins chez tous nos malades. Nous n'avons pas noté de variations sensibles des constantes (voir les quelques exemples rapportés dans nos observations).

Cliniquement nous n'avons remarqué aucun oedème ni aucune élévation de la T.A. significative (en particulier observation n° 30 chez un sujet hypertendu). La courte durée de nos traitements dans l'ensemble a fait que nous n'avons pas prescrit de K ni fait de régime désodé systématiquement.

- pas de troubles du métabolisme glucidique : les glycémies sont restées normales.
- pas de troubles du métabolisme lipido-protidique (sauf un cas d faciès cushingoïde : observation 17)
- pas de troubles psychiques majeurs sauf un cas (observation 6)
- la décroissance progressive des doses nous a permis d'éviter tout incident de freination hypophysaire, et de nous dispenser d'une "relance" glandulaire par A.C.T.H.
- bonne tolérance locale (veineuse), injection non douloureuse. Lorsque nous avons été obligés dans certains cas d'arrêter la voie intraveineuse, c'est le plus souvent en raison de l'altération de l'état général et du mauvais état veineux qui l'accompagnait.
- nos patients n'ont pas accusé de troubles digestifs en dehors de ceux liés à la chimiothérapie, et moins marqués qu'en l'absence de corticoïdes.

8) Action sur l'atelectasie

L'association ATM + corticoïde a donné de bons résultats fonctionnels, mais également dans le cas de l'observation n° 17 une amélioration radiologique transitoire.

C'est également le cas de l'observation n° 10 (cancer du poumon) où l'association Co 60 chimiothérapie-corticoïde permet d'obtenir une régression significative des images pulmonaires.

9) Autres actions

Observation n° 16 : (cancer de la plèvre) après association de la corticothérapie on constate une reproduction plus lente de l'épanchement pleural.

Observations n°s 5, 7 & 29 : (cancers de la sphère digestive) on enregistre une diminution des vomissements par l'association de la corticothérapie aux anti-émétiques.

Observation n° 8 : (cancer intestin) : diarrhée jugulée par l'association de la corticothérapie aux anti-diarrhéïques.

C O N C L U S I O N S

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous avons utilisé le 6 M.P.H.S. (Solu-Médrol) chez 32 malades porteurs d'un cancer solide à un stade avancé, en association, ou plutôt comme traitement adjuvant d'une chimio ou polychimiothérapie palliative.

S'il est vrai que nous ne pouvons prétendre avoir augmenté la durée de survie chez ces malades du fait de l'association de la corticothérapie, nous pouvons par contre dire, que dans la majorité des cas, nous avons obtenu les effets escomptés, à savoir :

- une assez bonne tolérance générale et locale des "drogues" utilisées,
- une amélioration sensible du "confort" des malades.

Les incidents secondaires ont été négligeables.

Devant le caractère "inoffensif" du produit, il nous a été possible de prescrire des doses élevées par voie parentérale.

Nous avons donc trouvé dans le 6 M.P.H.S. un corticoïde doué d'un puissant pouvoir anti-inflammatoire, d'une grande facilité d'utilisation et aux effets secondaires néfastes minimes.

B I B L I O G R A P H I E

--::--::--::--::--::--::--::--::--::--

- 1 - DUMON G., DUMON LEGRE Mme, LAUGIER J.
"Le Solu-Médrol en perfusions veineuses"
La Presse Médicale , 3 juin 1961, 1242
- 2 - PIERE J.
" Contribution à l'étude de la corticothérapie intraveineuse
dans le traitement des hémopathies malignes"
Thèse LYon 1961
- 3 - PERRON R., MAZAURIC F.
"Note sur l'expérimentation d'un nouveau corticoïde par
voie intraveineuse (Solu-Médrol) dans les oédèmes laryngés
radiothérapiques et les laryngites suffocantes de
l'enfance".
- 4 - POMMATAU E., REVILLARD J.P., GIGNOUX M.
"Intérêt du méthyl 6-prednisolone hémisuccinate de sodium
(Solu-Médrol) dans les traitements des tumeurs malignes"
Lyon Médical, 62,207, 49, 1179-1189
- 5 - CROIZAT P., REVOL L., PALIARD P., BOTHIER F., BRUNAT M.
"Essai du méthyl-6-prednisolone hémisuccinate de sodium
(Solu-Médrol) par voie intraveineuse dans le traitement
des hémopathies malignes de l'adulte".
Lyon Médical, 1962, 207, 24, 1569-1578
- 6 - GOLBERG L.C.
"Routine use of intravenous 6-méthyl-prednisolone"
J.M.S. M.S. July 1960, 1049-1051
- 7 - MUGUET D.
"Utilisation en ORL des dérivés injectables de la 6-méthyl
prednisolone".
Thèse LYon 1965
- 8 - CAYLA J. DELBARRE F., BOUREL M., LENOIR P., COSTE F.
"Bilan clinique des corticostéroïdes actuels".
Rhumatologie XVI, 7, Août-septembre 1964, 303-313

- 9 - FEUILLETS DU PRATICIEN
"La corticothérapie"
Numéro spécial 258, juin 1966
- 10 - LICHTWIZ A.
"Les nouveaux corticoïdes de synthèse"
Semaine des hôpitaux, 4 mai 1959
- 11 - REVUE DU PRATICIEN
"Corticoïdes de synthèse"
numéro du 11 novembre 1960
- 12 - TOUCHELAY P.
"Corticothérapie et incidents"
Thèse Paris 1962
- 13 - VAGUE J., CODACCIONI J.L.
"Notes sur quelques effets endocriniens et métaboliques
de la 6-méthyl-prednisolone"
Marseille Médical, 1960, n° 7
- 14 - BERNARD J.
"Bilan de la corticothérapie en hématologie et cancérologie"
Ass. de Médecine n° 6, 391-394, décembre 1959
- 15 - ESCOUROLLE R.
"Les accidents psychiques de la corticothérapie"
Revue du Praticien, 29, 3165-3170, novembre 1960
- 16 - NEEL J.
"La corticothérapie dans les hémopathies et la cancérologie"
Ouest médical, 23, 757, décembre 1959
- 17 - BARTEMENT M.
"de la thérapeutique par le 6-méthyl-prednisolone H.S.
dans un service de médecine générale courante"
Thèse Paris 1967
- 18 - ISRAEL L.
"Intérêt de l'association systématique de 6 M.P.H.S. aux
chimiothérapies anti-cancéreuses prolongées"
Hôpital Laennec (Pr. Roger - Even)

- 19 - ISRAEL L., PEPIERRE A.
"60 cas de cancers avancés traités par une association de cytostatiques ambulatoires durant 1 à 4 ans".
- 20 - MONGES H., DELMONT J., MAMCY A., SALOUCCI A., CHAMILIAN
"Traitement de 47 cancers digestifs inopérables par la chimiothérapie associée aux corticoïdes à doses élevées".
- 21 - ISRAEL L., BERNARD E.
"218 cas de polychimiothérapie prolongée dans les cancers avancés (surtout broncho-pulmonaires). Modalités et résultats".
Poumon coeur 1968 - XXIV n° 1 63.
- 22 - LA REVUE DU PRATICIEN
"Cancérologie"
XX n° 27, octobre 1970
- 23 - MATHE G.
"La chimiothérapie des cancers"
L'Expansion éditeur
- 24 - PARAF A.
"La gastrite et l'ulcère de la corticothérapie"
Le Congrès Médical, 18 janvier 1964, n° 3, 86° année 385-391
- 25 - BERTRAND J.
"Acquisitions récentes en thérapeutique cortico-surrénalienne"
Cahiers médicaux lyonnais, 38, 1 janvier 1962, 19-24
- 26 - BURET P.
"Utilisation thérapeutique des corticoïdes injectables par voie parentérale en pneumo-phtisiologie"
Thèse Lille 1960
- 27 - JAMBON M., FLANDRE O., DAMON M., FRANCOIS P., PEILLEX F.
"Etude expérimentale de la tolérance gastrique aux associations corticoïdes aspirine"
Société de Biologie de Montpellier, Séance du 20.12.63
2249-2252
- 28 - LOUBARIERES A., BOUYARD P.
"Effets cardio-vasculaires de divers corticoïdes"
XIV Congrès Français d'Anesthésiologie, Nice 15, 18 mai 1964

